

DIE IMMUNOELEKTROPHORESE IN DER KLINISCHEN DIAGNOSTIK
UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER VERÄNDERUNGEN
DER γ - GLOBULINE

Gabriele Maria LEFFERS

1964



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. H. SCHWIEGK

Die Immunelektrophorese in der klinischen Diagnostik

=====

unter besonderer Berücksichtigung der Veränderungen d.

γ -Globuline

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Gabriele Maria LEFFERS
aus Bielefeld

München 1964

Druck: M. Fleischmann, München 13, Barer Straße 35, Tel. 221380

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent : Priv. Doz. Dr. M. KNEDEL

Korreferent : Prof. Dr. H. SCHWIEGK

Dekan : Prof. Dr. R. BACHMANN

Tag der mündlichen Prüfung : 12. Mai 1964



Inhaltsverzeichnis

=====

	Seite
Einführung	1
Bedeutung der Immunelektrophorese, Grenzen der Methode	2
Methodik	4
Antiseren	6
Untersuchungsgut	7
Ergebnisse der immunoelktrophoretischen Untersuchung	8
Normalseren	8
Pathologische Befunde	13
Dysproteinaemien	14
spezielle Veränderungen im Bereich der γ -Globuline	19
Dysproteinaemien mit Vermehrung der γ -Globuline	19
Defektproteinaemien im Bereich der γ -Globuline	23
Paraproteinaemien	28
Plasmocytome	28
Sonderfälle	31
Makroglobulinaemien	35
Zusammenfassung	37
Literatur	38
Lebenslauf	41

Die Beurteilung der Zusammensetzung der menschlichen Serumproteine zur Erkennung verschiedener Krankheitsbilder nimmt heute im Rahmen der medizinischen Diagnostik unter den klinischen Laboratoriumsmethoden mit Recht einen sehr breiten Raum ein. Besonders seit Einführung der U-Rohr-Elektrophorese (1) sowie des in größerem Ausmaß anwendbaren Verfahrens der Papierelektrophorese (2, 3, 4) ließen sich zahlreiche für bestimmte Krankheitsbilder charakteristische Veränderungen des Serumeiweißspektrums aufdecken und Verschiebungen innerhalb der Proteinfractionen quantitativ erfassen.

Der Aussagefähigkeit dieses Verfahrens sind - abgesehen von anderen Bedingungen - dadurch Grenzen gesetzt, daß bei Anwendung der üblichen Methodik außer den Albuminen jeweils Gruppen von Proteinen erfaßt werden, die allgemein unter der Klassifizierung der α - , β - und γ -Globuline bekannt sind. Bei Vermehrungen dieser Fraktionen läßt sich zumeist nicht aussagen, welche Komponente aus der durch elektrophoretische Beweglichkeitscharakteristica gebildeten Protein-Gruppe besonders von der Norm abweicht.

Auf der Suche nach zusätzlichen Methoden zur Differenzierung von Veränderungen der Serumeiweißkörper wurde deshalb ein wesentlicher Fortschritt erzielt, als es gelang, serologische Präzipitationsmethoden in Kombination mit dem Elektrophorese-Verfahren anwendbar zu machen. Ausgehend von immunologischen Reaktionen, wie sie von O u d i n (5) als einfacher Reagensglasdiffusionstest in Agar-Gel und etwa gleichzeitig von O u c h t e r l o n y (6, 7) als doppelter Diffusions-Plattentest entwickelt wurden, veröffentlichten G r a b a r und W i l l i a m s (8, 9) im Jahre 1953 erstmals eine Methode der Immunoelktrophorese (I.E.), der eine Verbindung der Möglichkeiten der serologischen Präzipitation in Agar-Gel mit denen der elektrophoretischen Trennung von Serumeiweißgemischen zugrunde liegt. In der Folgezeit wurden verschiedene methodische Modifikationen der I.E. beschrieben (10, 11), besonders mit dem Ziel, die für die Untersuchung notwendigen Mengen der Antiseren möglichst klein zu halten (Objekträger-Mikromethode nach S c h e i d e g g e r , 10).

Da auch in der deutschsprachigen Literatur inzwischen verschiedene zusammenfassende Arbeiten über Grundlagen und technische Ausführung der I.E. erschienen sind (12, 13, 14, 15), darf an dieser Stelle auf eine eingehende Beschreibung der methodischen Einzelheiten unter Hinweis auf diese Veröffentlichungen verzichtet werden.

Bedeutung der Immunoelktrophorese, Grenzen der Methode:

Das Prinzip der Immunoelktrophorese besteht darin, ein in Agar-Gel elektrophoretisch aufgetrenntes Serum (Proteingemisch) entsprechend dem doppelten Diffusions-Plattentest nach Ouchterlony einer Diffusion gegen ein definiertes Antiserum zu unterwerfen. An allen Stellen, wo Antigene und ihre spezifischen Antikörper zusammentreffen, bilden sich leicht gekrümmte Eiweißpräzipitationslinien. Das Ergebnis ist eine verfeinerte qualitative und halbquantitative Eiweißanalyse, wobei jede dargestellte Eiweißkomponente serologisch durch ihre spezifische Antigen-Antikörper-Reaktion und physikalisch-chemisch auf Grund ihrer elektrophoretischen Wanderungsgeschwindigkeit sowie ihrer Diffusionsgeschwindigkeit im Agar-Gel charakterisiert ist. Das Zusammenwirken dieser verschiedenartigen Kriterien bei der I. E. sichert die Trennung und damit den qualitativen Nachweis der einzelnen im untersuchten Proteingemisch vorhandenen Eiweißkörper.

Voraussetzung für exakte immunologische Untersuchungen, wie sie auch in der I. E. durchgeführt werden, ist die Verwendung guter, hochtitriger Immunsereen. Die Schwierigkeit, brauchbare und vor allem vergleichbare Ergebnisse zu erzielen, liegt deshalb in der Gewinnung ausreichender Mengen empfindlicher, gut präzipitierender Antisereen durch Tierimmunisierung, die eine große Erfahrung voraussetzt. Die in der Literatur beschriebenen, zum Teil nicht völlig übereinstimmenden i. e. Untersuchungsergebnisse sind u. E. weniger auf die Methode der I. E. selbst, als vielmehr auf unterschiedlich empfindliche Antisereen zurückzuführen.

In diesem Zusammenhang erscheint es äußerst vorteilhaft, daß - abgesehen von selbst hergestellten Antisereen - von den B e h r i n g - Werken (Marburg/Lahn) einheitliche Chargen von verschiedenen Antisereen erhalten werden können, die vergleichbare Untersuchungen durch verschiedene Arbeitsgruppen eher ermöglichen werden.

Es ist bekannt, daß bei der Herstellung von Immunsereen Tiere verschiedener Gattungen und Species unterschiedlich gut reagieren. Dazu kommt eine nicht zu umgehende jeweils verschiedenartige individuelle Reaktionsweise jedes Einzeltieres. Für immunologische Untersuchungen, so speziell auch für die I. E., sind Immunsereen vom Pferd und solche vom Kaninchen am geeignetsten und gebräuchlichsten. Nach unseren bisherigen Erfahrungen scheint es aber unbedingt notwendig, zur exakten Analyse eines Serums mehrere I. E. mit verschie-

denen Antiseren anzusetzen. Bestimmte typische Befunde, auf die später noch eingegangen wird, kommen nur bei Darstellung gegen Antiseren vom Pferd oder bei Darstellung gegen Antiseren vom Kaninchen mit der zur Analyse notwendigen Sicherheit zur Darstellung. Des weiteren erweist es sich oftmals auch als vorteilhaft, Immunsereen gegen bestimmte isolierte Serumweißkörper, so vor allem das ebenfalls in den Behring-Werken in Marburg hergestellte Anti-y-Globulinserum vom Kaninchen, zur Hervorhebung besonderer Befunde zu verwenden.

Ein wesentlicher Vorteil der i. e. Untersuchungsmethode ist, daß man besonders bei der von S c h e i d e g g e r (10) angegebenen Mikromethode mit sehr geringen Mengen der zu untersuchenden Eiweißlösung (Serum) sowie des dabei verwendeten Antiserums auskommt. Doch ist es bei jeder Untersuchung notwendig, in mehreren I. E. -Ansätzen die Konzentrationen von Antigen und Antikörper zu variieren, um sämtliche Präzipitationslinien eines Serums gegen ein bestimmtes Antiserum sicher zu erfassen. Für jede Antigen-Antikörper-Reaktion existiert eine konzentrationsabhängige optimale Präzipitationszone ("Aequivalenz-Zone", während sich bei Antigenüberschuß, bei Pferdeimmunsereen auch bei Antikörperüberschuß lösliche Antigen-Antikörper-Komplexe bilden können.

Die in den letzten Jahren unter Zuhilfenahme der I. E. gewonnenen Erfahrungen, wie sie inzwischen in mehreren Einzelergebnissen verschiedener Arbeitsgruppen veröffentlicht wurden, zeigen, daß die I. E. einen wesentlichen Fortschritt in der Differenzierung von Serumproteinen unter normalen wie auch insbesondere bestimmten path. Bedingungen gegenüber der Untersuchung mit freier E. erbrachte. Besonders bei der Untersuchung spezieller Probleme der Eiweißchemie und Serologie bietet die Methode der I. E. eine wertvolle Ergänzung und Bereicherung. Man muß sich aber auch bewußt sein, daß die I. E., wie jede neue Untersuchungsmethode, vor allem durch weitere Verbesserung der Technik, in der Folgezeit noch zahlreiche neue Erkenntnisse bei der Untersuchung von Serumproteinen und verfeinerte Einblicke in die Zusammensetzung menschlicher Serumweißkörper ermöglichen wird.

Andererseits kann auf Grund heute schon sicherer, konstanter und reproduzierbarer i. e. Befunde bei bestimmten Krankheitsbildern die Berechtigung abgeleitet werden, die Methode der I. E. auch in der klinischen Diagnostik in größerem Ausmaße als bisher einzusetzen.

Wegen des für diese Untersuchungen notwendigen, relativ großen Aufwandes an technischer Einrichtung und Hilfsmaterial, insbesondere geeigneter Immulsen, eignet sich die Methode allerdings zunächst nicht für klinische Routineuntersuchungen, sondern wird an zentrale Untersuchungslaboratorien gebunden bleiben müssen. Des weiteren erscheint es notwendig, die differential-diagnostischen Möglichkeiten, die durch die Methode der I.E. beim heutigen Stand der Kenntnisse gegeben sind, abzugrenzen, um darauf eine gezielte Auswahl des allfällig vorhandenen Krankengutes für eine i.e. Serumweißuntersuchung treffen zu können.

Im Folgenden sollen deshalb über die mit Hilfe der I.E. an der I. Medizinischen Klinik der Universität München gewonnenen Ergebnisse und Erfahrungen berichtet und mit den im Schrifttum bislang mitgeteilten Befunden verglichen werden. Dabei sollen vor allem die Krankheitsbilder besonders berücksichtigt werden, bei denen die i.e. Serumweißuntersuchung eine wertvolle Ergänzung zur Sicherung der Diagnose, wenn nicht gar den sichersten Weg zur diff.-diagnostischen Abgrenzung des Krankheitsbefundes überhaupt bedeutet.

Auf die Darstellung der i.e. Ergebnisse bei speziellen eiweißchemischen Fragestellungen, soweit sie nicht als Beitrag zur klinischen Diagnostik gewertet werden können, wird im Rahmen dieser Ausführungen bewußt verzichtet.

Methodische Bemerkungen:

Wir bedienen uns für unsere i.e. Untersuchungen der von Scheidegger angegebenen Mikromethode (11, 15).

Agar: Die elektrophoretische Auftrennung des Patientenserums sowie die anschließende Diffusion erfolgt in 2%igem Agar-Gel (Reinager zur I.E., Behring-Werke, Marburg/Lahn), gelöst in Veronal-Natriumpuffer nach Michaelis (pH 8.2, Ionenstärke = 0.05). Verbrauch pro Objektträger: 2 ml.

Die heiße Agarlösung wird dazu auf dem fettfreien und waagrecht aufliegenden Objektträger gleichmäßig aufgetragen.

Elektrophorese: Nach Erstarren des Agars wird das zu untersuchende Serum in die dafür mit Hilfe einer Spezialstanze vorbereiteten Löcher mit einer eigens dazu hergestellten Glaskapillare eingefüllt. Notwendige Serummenge: ca. 0,001 ml. Es empfiehlt sich, bei jeder Untersuchung zum Vergleich ein bekanntes Normalserum mitlaufen zu lassen, da dadurch die spätere Auswertung wesentlich erleichtert werden kann. Die Agar-E. führen wir in einer besonderen Apparatur,

die der Anordnung der gebräuchlichen Papierelektrophoreseapparatur entspricht, aus. (Hersteller: Fa. Bender und Hobein, München). Bedingungen für die elektrophoretische Trennung: Spannung 45 Volt (6 Volt/cm), Dauer 75 Minuten. Veronal-Natrium-Puffer nach Michaelis (pH 8,2, Ionenstärke $\sim 0,1$). Um die unter diesen Bedingungen erfolgende Erwärmung der Agarplättchen möglichst klein zu halten, wird der elektrophoretische Trennvorgang bei uns im Eisschrank bei konstanter Temperatur von +4 Grad C durchgeführt.

Diffusion: Nach Beendigung der elektrophoretischen Trennung des Serums wird wiederum mit Hilfe einer Glaskapillare das Antiserum in die vorbereitete Rille im Agar-Gel eingefüllt. Verbrauch von Antiserum pro Objektträger: ca. 0,05 ml.

Dauer der anschließenden Diffusion in der feuchten Kammer bis zur Entwicklung optimaler Immunkörperpräzipitate: 20 bis 30 Stunden.

Fixierung: Nach Abschluß der Diffusion der getrennten Serumproteinfraktionen (Antigene) und des Antiserums (mit den Antikörpern gegen die verschiedenen Proteinfraktionen) sind die einzelnen Immunkörperpräzipitate mit bloßem Auge als gekrümmte, bogenförmige Linien deutlich sichtbar. Für die Auswertung ist es am einfachsten, das Bild der I. E. zu fixieren, indem man die Agarplatte mit ihren Präzipitaten als Negativ benutzt und durch direktes Belichten auf ein unter die Agarplatte gelegtes Photopapier abbildet. Dabei ist es auch möglich, gleichzeitig eine beliebige Vergrößerung des Präzipitatbildes vorzunehmen.

Für bestimmte Fragestellungen sowie bei Befunden, die bei Betrachtung des Originals nur angedeutet erscheinen oder fraglich sind, ist es angezeigt, eine anschließende Eiweißfärbung des Agarplättchens durchzuführen. Dabei treten oftmals unklare Linien und Eiweißpräzipitate bedeutend sicherer in Erscheinung, was vor allem zur Beurteilung path. Befunde von Bedeutung sein kann. Verschiedene Präzipitatlinien werden dann erst erkennbar.

Wir führen im allgemeinen eine Eiweißfärbung mit Azokarmin oder mit Amidoschwarz 10 B oder Kristallponceau, oder die Doppelfärbung mit Ölröt und Lichtgrün zur Abgrenzung der Lipoprotein- von den übrigen Proteinpräzipitaten durch. Methoden zur Färbung und Trocknung von Elektrophoresen auf Agar-Gel wurden verschiedentlich beschrieben (15, 16, 17, 18). Vor jeder Färbung ist jedoch notwendig, die Agar-Plättchen etwa 2 Tage lang in physiologischer Kochsalzlösung gut zu waschen, um alles nicht präzipitierte Eiweiß aus dem Agar zu entfernen. Das Ergebnis der I. E. liegt bei der angegebenen Methodik nach 1 bis 3 Tagen vor.

Antiseren: Für unsere i.e. Untersuchungen wurden Antiseren vom Pferd und vom Kaninchen verwendet. Es standen dabei zur Verfügung:

Tabelle 1

- 1./ PAHS 282 : Anti-Humanserum vom Pferd. Hochtitriges Pferdeimmunserum, das besonders empfindlich die α - und β -Fraktionen zur Darstellung bringt. (+)
- 2./ KAHS 1057 : Anti-Humanserum vom Kaninchen (Behring-Werke, Marburg/Lahn). Mischserum aus Immunserum von 10 - 15 Kaninchen, die gegen gepooltes Humanserum (aus etwa 20 - 30 Spenderseren) intravenös und subcutan immunisiert wurden. (+)
- 3./ KAPraeS 7190 : Anti-Praealbuminserum vom Kaninchen (Behring-Werke, Marburg/Lahn)
- 4./ KAAS 1056 und 1057 a : Anti-Albuminserum vom Kaninchen (Behring-Werke, Marburg/Lahn)
- 5./ KA α_1 LipS 2758 - Anti- α_1 -Lipoproteinsерum vom Kaninchen (Behring-Werke, Marburg/Lahn)
- 6./ KA α_2 MakrS 357 I : Anti- α_2 -Makroglobulinserum vom Kaninchen (Behring-Werke, Marburg/Lahn)
- 7./ KACoeS 558 : Anti-Coeruloplasminserum vom Kaninchen (Behring-Werke, Marburg/Lahn)
- 8./ KATrS 1057 A : Anti-Transferrinserum vom Kaninchen (Behring-Werke, Marburg/Lahn)
- 9./ KayS 148 : Anti- γ -Globulinserum vom Kaninchen (Behring-Werke, Marburg/Lahn). Mischserum wie unter 2. Die Tiere wurden gegen präparativ gewonnenes menschliches γ -Globulin intravenös und subcutan immunisiert. (+)

- e) Für die freundliche Überlassung dieses Immunserums sind wir Herrn Prof. Gr a b a r , Institut Pasteur, Paris zu besonderem Dank verpflichtet.
 f) Für die Angaben über die Gewinnung der Kaninchen-Antiseren haben wir Herrn Prof. S c h u l t z e , Marburg/Lahn zu danken

- 10./ KAYs 658 : Anti- γ -Globulinserum vom Kaninchen (Behring-Werke, Marburg/Lahn), Gewinnung: siehe unter 9./
- 11./ KAYs 757 II : Anti- γ -Globulinserum vom Kaninchen (Behring-Werke, Marburg/Lahn), Gewinnung: siehe unter 9./
- 12./ Selbst hergestellte Antiseren gegen Vollserum oder isolierte Fraktionen

Untersuchungsgut:

Das dieser Mitteilung zugrundeliegende Untersuchungsgut enthält die Ergebnisse i. e. Analysen bei 1326 Krankheitsfällen. Bei diesen war auf Grund des klinischen Befundes oder nach den Ergebnissen der Papierelektrophorese mit zusätzlichen Aufschlüssen aus der I. E. zu rechnen. Bei allen Patienten waren pathologische Serum-eiweißbefunde, sei es im Sinne einer Dysproteinaemie oder Paraproteinaemie, erhoben worden.

Im einzelnen wurden Seren von Patienten mit folgenden klinischen Krankheitsbildern untersucht:

Dysproteinaemien:

Leberschäden verschiedener Genese und unterschiedlichen Verlaufsstadiums, insbesondere Lebercirrhosen

Entzündungen unspezifischen Charakters, unterschiedlichen Verlaufsstadiums, besonders chronische Entzündungsvorgänge mit schlechter Rückbildungstendenz und rezidivierende Entzündungen

Tuberkulosen verschiedener klinischer Verlaufsform, einschließlich Fälle von Miliartuberkulose

rheumatische Erkrankungen verschiedener Intensität und verschiedenen Verlaufsstadiums

Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, (Libman-Sacks-Syndrom, Lupus erythematoses, Periarteriitis nodosa)

M. Boeck

Chronische Nephritis

Nephrotisches Syndrom bei oder nach chronischer Nephritis

Lipoidnephrose

Malignome verschiedenen histologischen Charakters und verschiedener Lokalisation sowie unterschiedlichen klinischen Verlaufs

verschiedene Formen der Haemoblastosen

Haemophilie-Fälle

Defektproteinaemien:

Doppelalbuminaemie

A- γ -Globulinaemie

Hypo- γ -Globulinaemie

Erkrankungsfälle mit Zeichen mangelnder Resistenz (normo- und hyperglobulinaemische Antikörpermangelsyndrome)

Paraproteinaemien:

Plasmocytome verschiedener klinischer Verlaufsform und unterschiedlicher Typencharakteristik (nach elektrophoretischen Gesichtspunkten)

Reticulosen

M. Waldenstroem

Syndrome mit Auftreten einer paraproteinartigen γ_1 -Globulinfraktion

Klinische Befunde sowie Laboratoriumsergebnisse sind, soweit sie in diesem Zusammenhang von Interesse sind, bei der Besprechung der Ergebnisse aufgeführt.

Ergebnisse der immunoelektrophoretischen Untersuchung:

Normalserum:

Unter optimalen Bedingungen und bei Verwendung entsprechend empfindlicher Antisera mit hohem Titer gelingt es mit Hilfe der I.E., die durch die freie Elektrophorese bzw. die Papierelektrophorese darstellbaren 5 Proteinfractionen (Albumin, α_1 -, α_2 -, β - und γ -Globulin) in mehr als 20 einzelne Komponenten aufzulösen.

In

Abbildung 1

ist die Direktphotographie einer nicht gefärbten i.e. Trennung wiedergegeben, wie wir sie stets reproduzierbar bei der Untersuchung des von uns bei allen Untersuchungen als Bezugsserum verwandten Normalserums Fo, erhalten haben. Dabei lassen sich insgesamt 18 Präzipitationslinien nachweisen. Hier nicht dargestellt sind zwei weitere gelegentlich nachweisbare Linien, die beiden dem Albumin vorauswandernden Praealbuminfraktionen; diese können zumeist erst nach entsprechender Vorbehandlung (z.B. Einengung) des Serums erfaßt werden.

Die Darstellung in

Schema 1

gibt die Präzipitationslinien aus Abbildung 1 wieder.

In dieser schematischen Zeichnung sind alle Linien enthalten, die im Original der oben wiedergegebenen Abbildung 1 zu erkennen sind. Bei der Wiedergabe gehen feinere Einzelheiten auch bei bester photographischer Technik z. T. verloren. Bei Diskussion mit anderen Autoren war zu erfahren, daß sie der gleichen Situation gegenüber standen. Beim Vergleich ihrer Originalien mit den in den Publikationen enthaltenen Abbildungen waren diese Unterschiede stets recht deutlich, wenn es um den Nachweis nur zarter Präzipitationslinien ging.

Trotz aller Bemühungen, eine optimale Wiedergabe der I.E.-Befunde durch Einsatz speziell eingearbeiteten phototechnischen Fachpersonals zu erreichen - wie das in unserem Arbeitskreis geschehen ist - wird man doch auch in Zukunft darauf zurückgreifen müssen, einen Teil der Befunde schematisch gezeichnet wiederzugeben. In diese Schema-Zeichnungen gehen andererseits Feinheiten und Besonderheiten der Trennung gelegentlich nicht ein, worauf ebenfalls hingewiesen werden muß. So ist die Wiedergabe der weichen Begrenzung der der Präzipitationslinie der γ -Globulin-Fraktion in Abbildung 1 an der dem Antiserum zugewandten Seite im Gegensatz zur scharfen Begrenzung an der Gegenfront nicht gleich gut möglich; diese Besonderheit kann nur bei der Betrachtung des Originals voll erkannt werden und muß bei schematischer Wiedergabe im Text zusätzlich beschrieben werden. Derartigen Befunden kommt gelegentlich besondere Bedeutung zu, z.B. wenn im Bereich der γ -Globulin-Präzipitationslinie "Bündelungen" bzw. begrenzte Zonen mit hervorgehobener Präzipitationsintensität auftreten (siehe dazu nähere Ausführungen im Abschnitt über die Plasmocytome).

Abb. 1



Immunelektrophoretische Trennung eines Normalserums

(Antiserum: KAH 1057, Behringwerke Marburg / Lahn)

Von den bei der I.E. auftretenden Präzipitationsbanden konnte bisher ein Teil mit Sicherheit identifiziert werden. Das gelang durch Anwendung bestimmter Färbeverfahren, durch Einzelpräzipitation unter Verwendung spezifischer Antisera, durch Vergleichsuntersuchung nach Fällung bestimmter Komponenten und schließlich durch Anwendung bestimmter Absorptionstechniken.

Im Plasma tritt eine Präzipitationslinie für das Fibrinogen hinzu, die sich im β -Bereich findet (Schultze und Schwick, 19). Diese Präzipitationslinie läßt sich gut durch γ -Globulin vom Kaninchen erfassen; beachtenswert ist dabei, daß sich abgesehen vom intakten γ auch ein Fibrinlysat mit dem Anti- γ -Serum vom Kaninchen gut präzipitierend darstellen läßt. Dieser Befund erscheint insofern von Bedeutung, als bei der I.E. von Patientenserum oder Plasmen mit verstärkten Fibrinolyse serologisch im β/γ -Bereich nachweisbare γ -Spaltprodukte β - oder γ -Globuline vortäuschen können (19).

In letzter Zeit gelang der i.e. Nachweis weiterer Proteinkomponenten. Scheiffarth, Frenger und Götz (20) konnten das von Pillemer und Mitarbeiter (21) beschriebene Properdin in den β_1 -Bereich lokalisieren. Es handelt sich bei diesem Eiweißkörper um ein Abwehrprotein, das in letzter Zeit besondere Beachtung bei Untersuchungen über Probleme der Resistenz gewonnen hat. Ebenfalls in den β -Bereich gehört das C-reaktive Protein, nach Wood und Mitarb. (22) ein Lipoprotein. Hess und Markham (23) konnten einen entsprechenden i.e. Befund erheben, während Clevé und Hartmann (24) der Nachweis nicht gelang. Dieses Protein kommt nicht obligat im Serum vor; es wurde zuerst als spezifisches Immunprodukt gegen ein Kapselpolysaccharid vermutet, später aber auch bei Entzündungen verschiedener Art, humoralen Regulationen (z.B. im akuten Stadium eines Herzinfarktes) und bei nekrotisierenden Gewebeprozessen nachgewiesen. Vielleicht ist gerade der Umstand, daß dieses Protein nur gelegentlich und in wechselndem Ausmaß vorkommt, der Grund für die erschwerte Nachweisbarkeit. Scheiffarth, Götz und Schnabelmair (25) konnten bei ihren Bemühungen um den Nachweis des Antistreptolysins im Serum mit hohem ASL-Titer Präzipitationsreaktionen im Bereich der α_2 -, β_1 - und (in einem Fall) der β_2 -Globuline erhalten. Eine strenge Spezifität dieser Reaktion erscheint damit aber noch nicht gesichert, und man wird wohl noch weitere Untersuchungsergebnisse zur eindeutigen Klärung des Nachweises von Antistreptolysin im Serum abwarten müssen.

Pathologische i. e. Befunde:

Bei der Beurteilung von I. E. mit von der Norm abweichenden Befunden sind zwei grundsätzlich verschiedene Kriterien zu berücksichtigen:

Eine gute und stets gleichbleibende Technik der Ausführung vorausgesetzt, lassen sich quantitative Unterschiede in der Ausbildung der einzelnen Präzipitatlinien aufdecken, die wesentliche Rückschlüsse auf vorliegende Veränderungen in der Zusammensetzung der Serumproteine zulassen. Solche quantitativen Veränderungen stellen sich als deutliche Verstärkung oder auffallende Verbreiterung normaler Präzipitatlinien dar. In anderen Fällen kommt es in Abhängigkeit von den Konzentrationsverhältnissen der jeweiligen Antigene und ihrer Antikörper zum Auftreten des sog. "Überschußphänomens", wie es bei normaler I. E. in der Regel bei der Immunpräzipitationslinie des Albumins auf Grund seines relativ hohen Gehaltes im Serum der Fall ist.

Während geringgradige Verminderungen einzelner Serumeiweißkörper im allgemeinen kaum mit ausreichender Sicherheit erfaßt werden können, kommt der Beurteilung der verschiedenen Defektdysproteinämien mit vollständigem Fehlen bestimmter wohldefinierter Präzipitatlinien in der I. E. besondere diagnostische Bedeutung zu.

Zum anderen aber bietet die i. e. Untersuchung die Möglichkeit, auch qualitative Veränderungen der Serumeiweißkörper sichtbar zu machen, welche sich im Auftreten neuer, im Normalserum nicht vorhandener Immunpräzipitationslinien äußern. Die Beurteilung solcher pathologischen Eiweißpräzipitate ist nicht immer einfach, da manche Artefacte, die sich bei der Untersuchung älterer Seren oder bei ungenügender Untersuchungstechnik nicht immer vermeiden lassen, leicht mit echten pathologischen Befunden verwechselt werden können. Eiweißpräzipitatlinien im Patientenserum enthaltener Paraproteine stellen sich in verschiedener Weise dar: als völlig neue Präzipitationslinien, die bekannte Fraktionen schneiden, als Doppelungen oder Aufsplitterungen schon vorhandener Immunpräzipitate und schließlich auch als deutliche Buckelungen im normalen Verlauf einer regelmäßig gekrümmten Eiweißlinie.

Auf die Erwähnung von Einzelbefunden, wie sie z. B. von Schultze und Schwick (19) als deutlich nachweisbare Verlangsamung der elektrophoretischen Beweglichkeit von α_1 -Glykoproteinen im Serum einer Tuberkulosekranken beschrieben wurden, soll in diesem Rahmen verzichtet werden, da diese Befunde u. E. für eine sichere Beurteilung und klinisch verwertbare Berücksichtigung durch weitere Ergebnisse erst noch gesichert werden müssen.

Insbesondere in der Beurteilung dieser qualitativen Proteinabnormalitäten bei verschiedenen Krankheitsbildern liegt ein wesentlicher diagnostischer Fortschritt, den die i. e. Untersuchung gegenüber allen bisher in der klinischen Laboratoriumsdiagnostik gebräuchlichen Untersuchungsmethoden von Serum-eiweißkörpern bietet. Während alle quantitativen Aussagen über Vermehrung oder Verminderung von bekannten im Normalbild einer I. E. vorhandenen Präzipitationslinien im allgemeinen nur mit gewissen Vorbehalten gemacht werden können, da die I. E. beim jetzigen Stand der Technik noch nicht als quantitative Methode angesehen werden kann, sind die qualitativen Abweichungen von der Norm als deutlich nachweisbare und reproduzierbare Befunde einer sicheren Beurteilung zugänglich und bilden so bei bestimmten Krankheitsbildern einen oft eindeutigen differential-diagnostischen Hinweis auf den vorliegenden Krankheitsprozeß.

Bei unseren eigenen i. e. Untersuchungen richteten wir besonderes Augenmerk auf die pathologischen Veränderungen der γ -Globulin-Fraktion des menschlichen Serums, da diese Eiweißfraktion schon immer ein bevorzugtes Interesse bei Klinikern wie Biochemikern gefunden hat. Es steht außer Zweifel, daß sie sich trotz ihres meist einheitlichen Charakters bei der normalen Papier-Elektrophorese durch eine Heterogenität ihrer Eiweißkörper auszeichnet, die durch verschiedene physikochemische und serologische Untersuchungsmethoden nachgewiesen werden kann. Wir werden deshalb bei der Besprechung unserer i. e. Ergebnisse auf die Veränderungen innerhalb der γ -Globulin-Fraktion in einem besonderen Abschnitt eingehen.

Quantitative Abweichungen von der Norm bei der I. E. (Dysproteïnämie)

Entsprechend den hinlänglich bekannten typischen pathologischen Eiweißdiagrammen bei der klassischen und der Papier-Elektrophorese konnte man erwarten, auch mit Hilfe der I. E. aufschlußreiche und differential-diagnostisch verwertbare Hinweise bei bestimmten Krankheitsbildern mit auffallender Verschiebung innerhalb der einzelnen Eiweißfraktionen des menschlichen Serums zu erhalten.

Obwohl in dieser Hinsicht auch einige charakteristische und vor allem theoretisch interessante Befunde, wie z. B. die ausgeprägte Verminderung der Albumine (Fehlen des Überschußphänomens") oder die Vermehrung besonders der α_2 -Glykoproteid- und zum Teil auch der α_2 -Lipoproteidfraktionen sowie des β_1 -Siderophilins bei vielen akuten Erkrankungen, bei nephrotischen Syndromen, Hepatiden und Malignomen, aufgefunden werden konnten, muß doch festgestellt werden, daß die i. e. Untersuchung dieser Krankheitsbilder beim derzeitigen Stand unseres Wissens noch keinen wesentlichen Beitrag zur Erkennung und differential-

diagnostischen Abgrenzung solcher Krankheitsprozesse liefert.

Demgegenüber ergibt die i. e. Untersuchung von Patientenserum mit verschiedenen Defektdysproteinaemien (Analbuminaemie, Doppelalbuminaemie, Afibrinogenaemie, A- γ -Globulinaemie u. a.) eindeutige und nicht zu übersehende Befunde durch das vollständige Fehlen von Präzipitatinen oder ihre Anomalien, während im vergleichsweise angesetzten Test-Serum diese Linien normal ausgebildet erscheinen. Ein völliges Fehlen einzelner Präzipitationslinien aus dem Bereich der α_1 -, α_2 - und β_1 -Globuline ist bisher nur vereinzelt beschrieben worden. Diese Befunde bedürfen noch eingehender Nachprüfung. Befunde über krankheitsbedingte Veränderungen der Praealbumine sind u. W. bisher nicht mitgeteilt worden.

Im Jahre 1957 hat K n e d e l das Vorkommen einer erbbedingten Doppelung der Albuminfraktion mitgeteilt (26). Bis jetzt konnten zahlreiche Sippen aufgefunden werden, bei denen diese gesichert vererbte Anomalie besteht. Sämtliche in unserem Laboratorium untersuchten Seren ergaben bei der Immunelektrophorese sowohl gegen KAHS 1057 als auch besonders gegen KAAS 1056 und 1057a einen Befund, der eindeutig erkennen ließ, daß sich die mit etwas langsamerer Beweglichkeit wandernde 2. Fraktion immunologisch wie ein Albumin verhält.

Die

Abbildung 2

zeigt die bei Doppelalbuminaemie zu erhebenden Befunde bei Anwendung der verschiedenen Elektrophorese-Verfahren.

Da unsere bei den mit α -Vermehrungen einhergehenden Krankheitsbildern erhobenen Befunde im wesentlichen mit den in der Literatur bisher veröffentlichten Einzelergebnissen (24, 25, 27, 28) übereinstimmen, möchten wir hier einige typische Befunde an repräsentativen Einzelfällen aus verschiedenen derartigen Krankheitsgruppen in ihrem charakteristischen Verhalten in tabellarischer Zusammenstellung wiedergeben.

Tabelle 2

Als Beispiele für eine mit der i. e. Untersuchungsmethode besonders deutlich zu erfassende Vermehrung der α_1 -Glykoproteidfraktion seien Ergebnisse i. e. Untersuchungen von Seren bei M. Hodgkin mit besonders starker Vermehrung der chemisch erfaßbaren proteingebundenen Kohlenhydrate wiedergegeben: begünstigt durch gute Absetzung des α_1 -Bereiches vom Albumin läßt sich hier (beim Vergleich mit dem Normalserum) für die α_1 -Glykoproteidfraktion ein "Überschußphänomen" erkennen, wie man es sonst üblicherweise in dieser Form für die Albuminfraktion sieht.

Tabelle 2

Pat.	Klinische Diagnose	Immunelektrophoresebefund
Bi.	Akuter Rheumatismus, "rheumatic fever"	α_1 -Glykoproteidfraction verstärkt α_2 -Glykoproteidfractionen verstärkt γ_1 M-Fraktion leicht vermehrt Auftreten einer 2. γ -Präz.-Linie
Ne.	Akuter Rheumatismus, viscerale Form	α_1 -Glykoproteidfraction verstärkt α_2 -Glykoproteidfractionen verstärkt γ_1 M-Fraktion vermehrt
Kn.	Lipoidnephrose	Albuminfraktion deutlich verringert α_1 -Glykoproteidfraction vermehrt α_2 -Glyko- und Lipoproteidfractionen verstärkt γ -Globulinfraktion verringert
St.	Nephrotisches Syndrom bei chron. Nephritis	Albuminfraktion deutlich verringert α_2 -Glykoproteidfractionen verstärkt γ -Globulinfraktion verringert
Sch.	Nephrotisches Syndrom	Albuminfraktion deutlich verringert α_2 -Glykoproteidfractionen verstärkt γ_1 M- und γ_1 A-Fraktion deutlich ver- mehrt γ -Globulinfraktion verringert
Ge.	Mediastinaltumor mit Lebermetastasen	Albuminfraktion deutlich verringert α_2 -Glykoproteidfractionen deutlich verstärkt γ_1 A-Fraktion vermehrt γ -Globulinfraktion verstärkt

Zusammenstellung typischer Befunde der i. e. Untersuchung bei Krankheitsfällen, bei denen bei der Papierelektrophorese starke Veränderungen der α -Globuline gefunden werden.

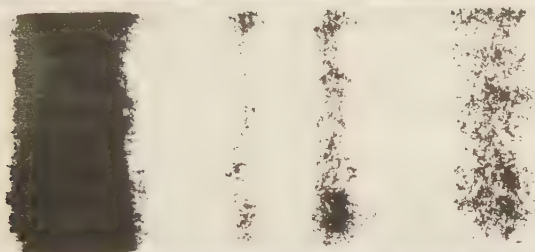
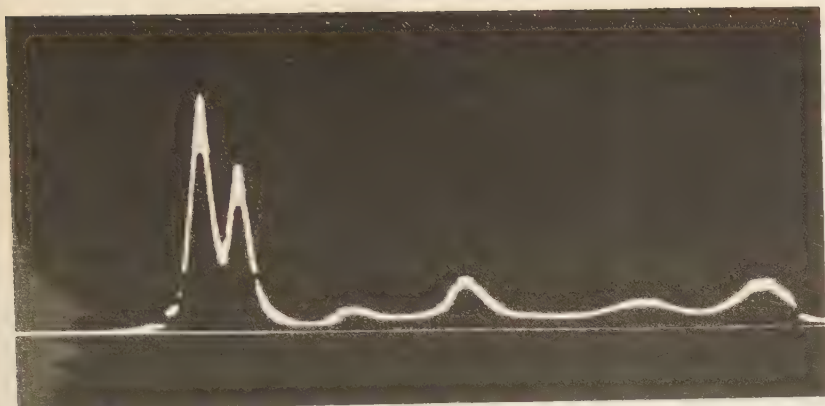


Abb 2

Befunde bei Doppelalbuminaemie

Qualitative Abweichungen von der Norm bei der Immunelektrophorese (Paraproteinaemie)

Für die Beurteilung dieser i. e. Befunde ist zunächst auf ein interessantes Phaenomen hinzuweisen, das darin besteht, daß qualitative Abweichungen von der Norm, wie sie im Auftreten völlig neuer Präzipitationslinien bei Vorhandensein pathologischer, abartiger Eiweißkörper im Serum bei bestimmten Krankheitsprozessen nachzuweisen sind, nicht nur gegen spezifische Antiseren (z. B. bei Myelomen gegen spezifische Anti-Myelom-Seren), sondern ebenso schon gegen Antihumanserum von Normalen deutlich sichtbar werden. Auf verschiedene für die Immunologie interessante Aspekte, die sich in diesem Verhalten zu erkennen geben, sowie weitere neue Erkenntnisse über die Natur von Paraproteinen in pathologischen humanen Seren und die sich daraus ergebenden theoretischen Folgerungen kann hier nicht näher eingegangen werden, da sie den Rahmen dieser auf die Belange der klinischen Differentialdiagnostik abzielenden Arbeit übersteigen würden.

Bei der Durchsicht der bisher veröffentlichten i. e. Mitteilungen sowie auf Grund unserer Untersuchungen läßt sich nun feststellen, daß es bisher nicht gelungen ist, bei den verschiedenartigsten Krankheitsbildern zusätzliche, sonst nicht bekannte Eiweißkörper im Bereich der Albumine, α - und β -Globuline mit Sicherheit aufzufinden. Aus bestimmten Gründen, auf die wir noch eingehen werden, möchten wir auf die beim Plasmocytom auftretenden Paraproteine mit der elektrophoretischen Beweglichkeit von α_2 - oder β -Globulinen bei der Besprechung der Plasmocytome mit γ -Globulinbeweglichkeit der Paraproteinkomponente eingehen.

Ebenso erscheint es auch zutreffender, die von Grabar und Mitarb. (1) benannten β_2 A- und β_2 M-Globuline, die beide im Agar-Gel-Milieu die elektrophoretische Beweglichkeit von γ -Globulin besitzen, zu den γ -Globulinen zu rechnen. In gleichem Sinne ist auch eine Stellungnahme von Waldenström (30) zur Frage der Bezeichnung der β_2 M-Fraktion zu verstehen. Die z. T. sehr charakteristischen Veränderungen dieser Fraktionen sollen daher im Rahmen der γ -Globulin-Veränderungen besprochen werden.

Spezielle i. e. Veränderungen im Bereich der γ -Globulinfraktion

Pathologische Veränderungen der γ -Globuline sind bei elektrophoretischen Untersuchungen mit den bisher zur Verfügung stehenden Methoden der freien Elektrophorese und der Papierelektrophorese als deutliche und ausgeprägte Vermehrungen, in einzelnen Fällen auch als charakteristische Verminderungen bei den verschiedensten Krankheitsprozessen festgestellt und beschrieben worden. Obwohl die Ursachen solcher γ -Globulinvermehrungen, wie auch die Zusammensetzung der pathologischen γ -Globuline oft in Abhängigkeit vom zugrundeliegenden Krankheitsprozeß durchaus verschieden sein können, ist bei der üblichen elektrophoretischen Untersuchung das erhaltene pathologische Eiweißdiagramm hinsichtlich der Veränderungen im γ -Globulinbereich relativ uniform. Lediglich die Beurteilung der Basis pathologisch vermehrter γ -Globuline (einerseits eine breitbasige Vermehrung der gesamten γ -Globulinfraktion, andererseits das Auftreten homogener, schmalbasiger pathologischer γ -Globulinfraktionen) läßt einen gewissen Rückschluß auf die Zusammensetzung und die Art der krankhaft vermehrten γ -Globuline zu.

Gerade hier bietet nun die i. e. Untersuchung einen deutlichen Fortschritt in der Beurteilung der pathologischen γ -Globulin-Veränderungen. Die Kriterien für die Deutung pathologischer i. e. Befunde im γ -Globulinbereich sind dabei dieselben, wie sie anfangs schon beschrieben wurden. Hinzu kommt aber, daß die Beurteilung von γ -Globulinveränderungen in der I. E. dadurch erleichtert wird, daß sich die normalen i. e. Verhältnisse im γ -Globulinbereich weitaus übersichtlicher darstellen als in den Zonen der α - und β -Globuline. Die γ -Globuline stellen sich unter normalen Bedingungen als eine einheitliche, langgezogene Präzipitationslinie dar, in deren Verlauf es zu keinen auffälligen Abweichungen, Verstärkungen der Präzipitationsintensität und Doppelungen kommt; diese Linie ist am kathodischen Ende nach außen gebogen und verjüngt sich zunehmend. Im Bereich der γ -Globulinfraktion befinden sich nur noch (beim Normalserum) die eben genannten beiden Präzipitationslinien der γ_1A und γ_1M -Globuline. Diese drei Präzipitationsbanden und ihre Veränderungen sind deshalb unter krankhaften Bedingungen sehr gut zu übersehen.

Dysproteinaemien mit Vermehrung der γ -Globulinfraktion

Bei der papierelektrophoretischen Untersuchung kommen breitbasige Hyper- γ -Globulinaemien bei einer ganzen Reihe von verschiedenartigen Erkrankungen vor. In der Immunelektrophorese kommt die γ -Globulinvermehrung durch eine deutliche Verbreiterung und Verstärkung der γ -Globulin-Präzipitationslinie

oder durch ein deutlich ausgeprägtes "Überschußphaenomen" in diesen Präzipitationslinien zum Ausdruck. Die Ausbildung derartiger vom normalen Präzipitationsbild abweichenden Verstärkungen bei Hyper- γ -Globulinaemie läßt sich zu-
meist besonders gut bei Verwendung von Anti- γ -Globulinserum vom Kaninchen erfassen.

Ein "Überschußphaenomen" im γ -Globulinbereich kann sich dabei über die ganze Ausdehnung der γ -Globulinfraktion erstrecken oder auch nur bestimmte Abschnitte betreffen. Die

Abbildung 3

zeigt zwei derartige Formen eines "Überschußphaenomens" im Vergleich zu einer normalen γ -Globulinfraktion nach i. e. Untersuchung gegen KAYS 158.

In Übereinstimmung mit anderen Autoren konnten wir bei verschiedenen Krankheitsbildern, die bei der papierelektrophoretischen Untersuchung mit deutlichen γ -Globulin-Vermehrungen einhergehen, bei der I. E. auffällige Vermehrungen der γ_1 M-Linie, in einzelnen Fällen auch der γ_1 A-Linie feststellen. Das gilt sowohl für verschiedene Formen entzündlicher Erkrankungen chronischer Verlaufsform, insbesondere des chronischen Rheumatismus (32), als auch für chronische Lebererkrankungen ohne und mit cirrhotischem Umbau (27, 28, 29, 31, 32, 33, 34, 35) und für einzelne Fälle von nephrotischem Syndrom bei chronischer Nephritis (27). Außerdem konnten diese beiden Präzipitationslinien verstärkt auch bei Purpura hyperglobulinaemica nachgewiesen werden (36). Wir fanden sie schließlich bei 2 Fällen von hämolytischer Anaemie mit Auftreten von Kälteantikörpern bzw. von Rh-Antikörpern in besonderem Maße verstärkt.

Eine Verstärkung insbesondere der γ_1 M-Fraktion bei diesen verschiedenartigen Krankheitsprozessen legt die Vermutung nahe, daß es sich bei der damit angezeigten Vermehrung dieser immunologisch deutlich zu differenzierenden Makro- bzw. "Immun"-Globuline um eine relativ unspezifische Reaktion des Organismus auf verschiedene Noxen bzw. verschiedene zugrundeliegende Ursachen handelt.

In kleinsten Mengen läßt sich das γ_1 M-Globulin als "physiologisches Makroglobulin" auch im Normalserum immunologisch nachweisen. In der I. E. gelang die Bestimmung der γ_1 M-Fraktion bei unseren Versuchen dabei besser gegen das von uns verwendete Antihumanserum vom Pferd (PAHS 282), doch ließ sich diese Linie in allgemeinen auch gegen Antihumanserum vom Kaninchen (KAHS 1057) darstellen. Bei einem Teil der Fälle trat sie dabei erst nach Färbung deutlich hervor. Die γ_1 M-Fraktion ist - worauf schon B a g o b , C l e v e und H a r t m a n n (28) hingewiesen haben - wahrscheinlich identisch mit der von F r a n k l i n und Mit-

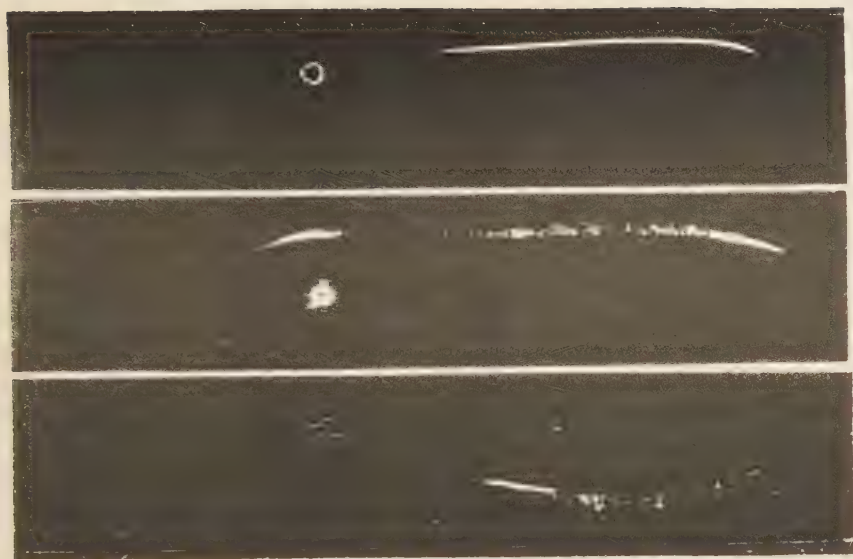


Abb 3

Formen der γ -Globulin-Präzipitat-
Linien

arb. (37) aus Normalseren angereicherten γ_1 -Fraktion von Makroglobulincharakter mit einer Sedimentationskonstante von $S_{20} = 19$ S und einem Gehalt im Normalserum bis zu 2 rel %. Diese Arbeitsgruppe (38) fand schwere γ -Globulinkomponenten auch im Serum von Rheumatikern. Gegenüber dem später noch zu besprechenden typischen Befund bei Makroglobulinaemie Waldenstroem müssen diese Makroglobulinvermehrungen jedoch als "symptomatisch" abgegrenzt werden ebenso sind die von J a h n k e und S c h o l t a n (39) beschriebenen "atypischen Makroglobulinaemien" als besondere Gruppe zu betrachten.

Ein weiteres differentialdiagnostisches Kriterium bei der i. e. Untersuchung von Seren mit γ -Globulinvermehrung liegt im Auftreten einer zusätzlichen, normal ausgebildeten kleinen Präzipitationslinie im mittleren γ -Globulinbereich in Rheumatikerseren, wie dies erstmals von C l e v e und H a r t m a n n (32) beschrieben wurde. Wir konnten diesen Befund bei unseren Untersuchungen bestätigen. Allerdings gelang uns der Nachweis dieser neu aufgetretenen γ -Präzipitationslinie nur bei der i. e. Untersuchung gegen Antihumanserum vom Pferd, nicht aber gegen solches vom Kaninchen. Die genannten Autoren diskutierten, ob es sich bei dieser Fraktion ebenfalls um einen Eiweißkörper des γ_1 -Globulinbereiches mit Makroglobulincharakter handelt. Wir möchten das nicht annehmen, sondern vielmehr die auch beim Rheumatismus z. T. sehr stark vermehrte γ_1 M-Fraktion zu den γ_1 -Makroglobulinen, die F r a n k l e i n und Mitarb. (38) in Rheumatikerseren in deutlicher Menge aufgefunden hatten, in Beziehung setzen. Außer dem spricht unseres Erachtens die Tatsache, daß die γ_1 M-Fraktion als Protein von weitgehend gesichertem Makroglobulincharakter bei der Agar-Elektrophorese im Bereich der γ_1 -Globuline wandert, die neu aufgetretene γ -Präzipitationslinie nach unseren Untersuchungen aber im mittleren Bereich der γ -Globulinzone zur Darstellung kommt, gegen eine Zuordnung zur Makroglobulin-Gruppe.

Nach unseren eigenen i. e. Untersuchungen ist allerdings auch dieser Befund einer zweiten γ -Präzipitationslinie nicht sicher spezifisch für das Vorliegen einer rheumatischen Affektion, da wir bei der Untersuchung gegen Pferdeantihumanserum in bestimmten Serum- und Antiserumkonzentrationen eine entsprechende Präzipitationslinie auch bei einer histologisch gesicherten lymphoretikulären Systemerkrankung sowie bei Morbus Boeck angedeutet feststellen konnten.

In

Tabelle 3

sind Befunde zusammengestellt, wie sie bei den hier genannten Krankheitsbildern bei i. e. Untersuchung im allgemeinen erhoben werden können.

Defektdysproteinaemien im Bereich der γ -Globuline:

Ein seit 1952 (Bruton, 40) bekanntes und nicht allzu seltenes Krankheitsbild stellt die A- γ -Globulinaemie dar, die entweder angeboren oder erworben vorliegen kann. Nach älterer Anschauung handelt es sich hierbei um ein völliges Fehlen der γ -Globuline, die als Träger der Antikörper angesehen werden. Allerdings ist anzunehmen, daß neben den γ -Globulinen noch weitere im Serum vorliegende Eiweißkörper eine gleichartige Funktion ausüben, denn es ist bekannt, daß auch bei völligem Verlust der γ -Globuline nicht immer klinische Zeichen eines Antikörpermangels ausgebildet sein müssen. Andererseits können sie in deutlicherem Maße vorliegen, obwohl γ -Globuline in der Papier-Elektrophorese, wenn auch vermindert, noch nachgewiesen werden können.

Tabelle 3

Pat.	Klinische Diagnose	Immunoelktrophoresebefund
Bu.	Morbus Boeck	γ -Globulinfraktion verstärkt γ_1 M- und γ_1 A Fraktion vermehrt Auftreten einer angedeuteten 2. γ -Präz.-Linie
B.	Cholangitische Leber- cirrhose	γ -Globulinfraktion verstärkt γ_1 M- (und γ_1 A-) Fraktion vermehrt
Schu.	Lebercirrhose mit sehr starker γ -Vermehrung (50 rel%)	γ -Globulinfraktion verstärkt γ_1 M- (und γ_1 A-) Fraktion vermehrt
Gr.	Laennec sche Leber- cirrhose mit Ascites und extremer γ -Vermeh- rung (über 70 rel%)	Albuminfraktion sehr stark verringert α - und β -Globulinfraktionen verringert γ -Globulinfraktion sehr breit und ver- stärkt, deutliches γ -Überschußphänomen γ_1 M- (und γ_1 A-) Fraktion vermehrt
La.	Chronische Polyarthri- tis rheumatica	α_2 -Glykoproteidfraktionen leicht ver- stärkt γ_1 M-Fraktion vermehrt Auftreten einer 2. γ -Präz.-Linie
Mo.	Lymphoretikuläre Systemerkrankung	γ -Globulinfraktion verstärkt γ_1 M-Fraktion deutlich vermehrt γ_1 A-Fraktion vermehrt Auftreten einer angedeuteten 2. γ - Präz.-Linie

Pat.	Klinische Diagnose	Immunelektrophoresebefund
Ge.	Mediastinaltumor mit Lebermetastasen	Albuminfraktion deutlich verringert α_2 -Glykoproteidfraktionen deutlich verstärkt γ -Globulinfraktion verstärkt γ_1 A-Fraktion vermehrt
Sa.	"Antikörpersyndrom" mit haemolytischer Anaemie	γ -Globulinfraktion verstärkt γ_1 M-Fraktion angedeutet vermehrt γ_1 A-Fraktion deutlich vermehrt
Sa.	"Antikörpersyndrom" mit haemolytischer Anaemie und Milztumor	γ -Globulinfraktion verstärkt γ_1 M- und γ_1 A-Fraktion vermehrt

Zusammenstellung typischer Befunde bei der i.e. Untersuchung bei Krankheitsfällen, bei denen bei der Papierelektrophorese starke Veränderungen der γ -Globuline gefunden werden.

Solche Hypo- γ -Globulinaemien lassen sich nun durch die i.e. Untersuchung mit Sicherheit von echten A- γ -Globulinaemien abgrenzen, da durch die immunologische Präzipitationsreaktion auch noch geringste Spuren von γ -Globulinen im Serum, die mit der Papier-Elektrophorese einem Nachweis oft schon nicht fähig, erfaßt werden können, i.e. Untersuchungen bei A- γ -Globulinaemie wurden in der Literatur schon verschiedentlich mitgeteilt (9, 10, 12, 13, 19, 41). Als wesentlicher i.e. Befund muß bei diesem Krankheitsbild aber auch der völlige Verlust der γ_1 M- und γ_1 A-Linien herausgestellt werden. Dies spricht zugleich dafür, daß diesen Eiweißkörpern im Serum eine wichtige Bedeutung, u.a. als Trägerprotein der körpereigenen Antikörper zukommt. Während bei der Untersuchung mit der Elektrophorese in freier Lösung und der Papierelektrophorese die γ -Globulin-Fraktion fehlt, gelang es in fast allen Fällen mit immunologischen Untersuchungsverfahren zumeist noch Spuren von γ -Globulin nachzuweisen (42, 43, 44, 45).

Gitlin und Janeway (46) fanden bei ihren Untersuchungen bei kongenitalen Formen der A- γ -Globulinaemie zumeist Konzentrationen von 0 - 25 mg% γ -Globulin und setzten als obere Grenze für die Diagnose einer

A- γ -Globulinaemie einen Wert von 150 mg% fest. Bei der A- γ -Globulinaemie der Erwachsenen finden sich zumeist höhere Werte als bei der kongenitalen Form, jedoch fast immer ebenfalls weniger als 100mg% (42, 46, 47). Unter Zugrundelegung dieser Richtlinien konnten wir in den letzten Jahren 6 Fälle von A- γ -Globulinaemie auffinden, von denen bei einem auch bei wiederholten Untersuchungen i.e. γ -Globulin nicht oder nur in Spuren nachweisbar war, bei allen fehlten die γ_1 M- und γ_1 A-Linien.

Für das klinische Bild des Antikörpermangels scheint es übrigens weniger von Bedeutung zu sein, ob eine echte A- γ -Globulinaemie vorliegt oder - wie in den meisten Fällen - eine besonders starke Hypo- γ -Globulinaemie. So scheinen auch bei den symptomatischen Formen von Hypo- γ -Globulinaemien, wie wir sie bei zahlreichen Fällen verschiedenartiger Krankheitsbilder, insbesondere bei Plasmocytomen mit schnellen beweglichen Paraproteinkomponenten, bei nephrotischen Syndromen und malignen Erkrankungen, besonders aber auch bei Leukämien nachweisen konnten, die klinischen Zeichen eines Antikörpermangels weniger von der Konzentration der noch vorhandenen γ -Globuline, als vielmehr vom Vorhandensein oder Fehlen der als γ_1 M- bzw. γ_1 A-Fraktion erfassbaren Eiweißkörper abhängig zu sein.

Auf Grund dieser Erkenntnisse kann man heute ein weiteres Krankheitsbild als "Antikörpermangelsyndrom" (Barandun, Büchler und Hässig, 42, Riva und Barandun, 48) oder "Immunoparese" (Giedion und Scheidegger, 49) abgrenzen, bei dem es trotz normalen oder - wie wir in vielen Fällen feststellen konnten - auch erhöhten γ -Globulinsgehalts im Serum, bei i.e. nachweisbarem Fehlen der γ_1 M- und γ_1 A-Präzipitatlinien zu den klinischen Zeichen eines Antikörpermangels mit immer wieder neu auftretenden oder rezidivierenden Entzündungsbildern verschiedener Art bei deutlichen Zeichen einer allgemeinen Abwehrschwäche kommt. Bei diesen normo- bzw. sogar hyperglobulinaemischen Formen des Antikörpermangelsyndroms dürfte es sich um eine besondere, wahrscheinlich erworbene Form der Defektdysproteinaemie im γ -Globulinbereich handeln. Wir haben derartige Befunde oft bei Thrombophlebitiden (besonders Thrombophlebitis migrans) und chronischen Bronchiektasen gesehen. Riva, Barandun, Cottier und Hässig (50) machten in diesem Zusammenhang besonders auf die Trias Bronchiektasen-Milztumor-Lebervergrößerung und auf Otitis-Sinusitis-Bronchitis (mit Milztumor) aufmerksam.

In

Tabelle 4

sind i.e. Befunde zusammengestellt, wie sie in typischer Weise bei Defektdys-

proteinaemien der γ -Globuline erhoben werden können.

Tabelle 4

Pat.	Klinische Diagnose	Immunoelktrophoresebefund
Rf.	A- γ -Globulinaemie	γ -Globulinfraktion nur angedeutet γ_1 M- und γ_1 A-Fraktion nicht nachzuweisen
H.	A- γ -Globulinaemie	γ -Globulinfraktion stark verringert γ_1 M- und γ_1 A-Fraktion nicht nachzuweisen
Br.	Hypo- γ -Globulinaemie	γ -Globulinfraktion verringert γ_1 M-Fraktion nicht nachzuweisen γ_1 A-Fraktion eben angedeutet
Pa.	"Immunoparese" bei chronisch-rezidivie- render Thrombophle- bitis	γ -Globulinfraktion verringert γ_1 M- und γ_1 A-Fraktion nicht nachzuweisen

Zusammenstellung einiger typischer Befunde der i. e. Untersuchung bei Fällen von Defektproteinaemien im γ -Globulin-Bereich

Paraproteinaemien im Bereich der γ -Globulinfraktion:

Seit Einführung der i.e. Serumweißuntersuchung galt das bevorzugte Interesse der näheren Differenzierung der Paraproteine, insbesondere der Plasmocytomeiweißkörper im Serum. Im folgenden soll über i.e. Untersuchungen bei gesicherten Plasmocytomfällen berichtet werden.

Auf die Tatsache, daß die i.e. Darstellung der Paraproteinfraktionen bei der Untersuchung gegen normales Antihuman-, sowie auch normales Anti- γ -Globulin-Serum vom Kaninchen bei guter Technik ebenso gelingt wie gegen spezifische Antimyelomseren, wurde schon hingewiesen. Die Untersuchung gegen Antihumanserum vom Pferd brachte dagegen nicht immer gleich gute Ergebnisse. Sie wurde deshalb nur in einzelnen Fällen, insbesondere zur Abgrenzung des klinisch ähnlichen Krankheitsbildes eines Morbus Waldenstroem herangezogen, da mit diesem Antiserum der Nachweis der für dieses Erkrankungsbild typischen Veränderungen der γ_1 M-Fraktion besser gelingt.

Im i.e. Präzipitationsbild ließen sich die Paraproteinfraktionen immer durch die Ausbildung einer im normalen I.E.-Bild nicht nachweisbaren Immunpräzipitationslinie und ihre atypische Position nachweisen. Die Präzipitatlinien der Myelomfraktionen fanden sich dabei meist zwischen der normalen Verlaufslinie der γ -Fraktion (bzw. β -Fraktionen) und der Rinne für das Antiserum, als deutlich sichtbare, von der γ -Globulinfraktion ausgehende oder diese z.T. überlagernde gekrümmte Eiweißpräzipitationslinien. Nur bei den γ_2 -Plasmocytomen scheinen die Paraproteinfraktionen stets an der von der Antiserumrinne abgewandten Seite der normalen γ -Globulinpräzipitationslinie zu liegen. Neben den path. Immunpräzipitaten waren bei unseren Untersuchungen in jedem Fall die im jeweiligen Bereich bei normaler I.E. vorhandenen physiologischen Globulinfraktionen zumindest angedeutet nachweisbar. Daß die Darstellung dieser normalen Eiweißpräzipitationslinien getrennt von der Präzipitationslinie der Myelomfraktion anderen Untersuchern in verschiedenen Fällen nicht gelang (51 u.a.), möchten wir neben unterschiedlicher Technik der I.E. vor allem auf die Anwendung anderer, wahrscheinlich weniger empfindlicher Antiseren zurückführen.

Am deutlichsten und sichersten kamen die Paraproteinfraktionen jeweils gegen Anti- γ -Globulinserum vom Kaninchen zur Darstellung. Dieses Verhalten spricht dafür, daß die im Serum vorhandenen normalen γ -Globuline eine Antigenverwandtschaft bzw. eine Teilspezifität mit den Plasmocytomeiweißkörpern besitzen. Die von Slater, Wards und Kunkel (52) und Korgold und Lipari (53) auf Grund von Absorptionsversuchen mit normalem Anti- γ -Globulin schon früher ausgesprochene Vermutung, daß es

sich bei den Myelomparaproteinen - auch denen mit der elektrophoretischen Beweglichkeit von β -Globulinen - um abgewandelte γ -Globuline handelt, findet dadurch eine weitere Stütze. Diese Antigenverwandschaft der Plasmocytomeiweißkörper mit normalen menschlichen γ -Globulinen trifft auch nach den Ergebnissen unserer i. e. Untersuchungen nicht nur für die γ -Plasmocytomparaproteine zu, sondern in gleichem Maße für die Myelomfraktionen mit der elektrophoretischen Beweglichkeit eines ζ - oder β -Globulins sowie - wie wir mit Sicherheit nachweisen konnten - auch für die Myelomfraktion mit der elektrophoretischen Beweglichkeit eines α_2 -Globulins. Aus dieser Tatsache, die sich bei unseren Untersuchungen in allen Fällen in der i. e. Darstellbarkeit nicht nur der γ -, sondern auch der " ζ " und " β "-Myelomfraktionen sowie der " α_2 "-Myelomfraktion gegen normales Anti- γ -Globulinserum von Kaninchen manifestiert, leiten wir auch die Berechtigung ab, sämtliche Plasmocytome einschließlich β - und α_2 -Myelomen bei den γ -Paraproteinaemien einzureihen.

Während die pathologischen Eiweißfraktionen der Plasmocytome mit γ -, ζ - und β_2 -Beweglichkeit gegen Antihumanserum vom Kaninchen deutlich ausgeprägt erscheinen, sind sie üblicher Weise bei denen mit β_1 -Beweglichkeit oder gar bei dem von uns untersuchten Plasmocytom mit α_2 -Beweglichkeit der Paraproteinkomponente nur schwach sichtbar und durch die normalen, in der I. E. zur Darstellung kommenden β_1 - und α_2 -Präzipitationslinien z. T. überlagert. Die schnell beweglichen Paraproteinkomponenten können bei der Untersuchung gegen Antihumanserum somit nur schwer beurteilt werden. Hier ist die Untersuchung des Patientenserums gegen Anti- γ -Globulinserum von besonderer Bedeutung, da die pathologischen Eiweißfraktionen im β_1 - und α_2 -Bereich dann mit größerer Sicherheit dargestellt werden können.

.In

Abbildung 4

sind i. e. Untersuchungsergebnisse der auf Grund der elektrophoretischen Beweglichkeit der Paraproteinfractionen unterschiedenen Plasmocytomtypen in der Darstellung gegen Anti- γ -Globulin vom Kaninchen zusammengestellt. Aus unseren Befunden ist ersichtlich, daß die Stärke der Präzipitatbildung der einzelnen Paraproteinfractionen bei der i. e. Untersuchung ziemlich unterschiedlich ist; meist deutlich ausgeprägt bei den Plasmocytom-Fractionen mit den Beweglichkeitseigenschaften eines γ -Globulins, dagegen zarter dargestellt und zunehmend schwerer zu erkennen bei den Paraproteinfractionen elektrophoretischer ζ -, β - oder α_2 -Beweglichkeit. Entsprechend diesem Verhalten kann wohl vermutet werden, daß die Antigenverwandschaft der pathologischen Plasmocytomeiweißkörper mit normalen menschlichen γ -Globulinen von den Paraproteinen mit γ -Globulin-Beweglichkeit zu denen mit ζ -, β - und schließlich α_2 -Globulinbeweglichkeit abnimmt, daß diese also stärker abartig werden.



Abb 4

*Untersuchungsbefunde bei
Paraproteinaemien*

Antiserum: Anti- γ -Globulin-Serum vom Kaninchen

In diesem Zusammenhang muß außerdem erwähnt werden, daß sich eines der von uns untersuchten β_1 - sowie das α_2 Plasmocytom zwar gegen das bei unseren i. e. Untersuchungen verwandte KAYS 757 II, nicht aber gegen das KAYS 158 darstellen ließ. Alle anderen Myelomfraktionen dagegen waren gegen beide Kaninchen-Anti- γ -Globulinseren gleichgut nachzuweisen. Man muß darin eine weitere Bestätigung der abnehmenden Antigenverwandschaft von β - und α_2 -Myelomfraktionen mit normalem menschlichem γ -Globulin sehen und annehmen, daß das KAYS 158 spezifischer gegen normales menschliches γ -Globulin gerichtet ist als das KAYS 757 II. Diese Befunde bestätigen zudem wiederum die Notwendigkeit, bei klinischem Verdacht und unklaren Untersuchungsergebnissen i. e. gegen mehrere wirksame Immunsereen durchzuführen. Weitere Untersuchungen zur Sicherung des hier beschriebenen immunologischen Verhaltens von Plasmocytom-Paraproteinfractionen scheinen aber auch notwendig.

Auf weitere Einzelheiten bei der i. e. Untersuchung dreier Plasmocytome sowie sämtlicher der beschriebenen Paraproteinfractionen wird in speziellen Mitteilungen noch berichtet werden (51). Es sei aber auch in diesem Rahmen präliminär, einige besonders bemerkenswerte Befunde bei der i. e. Untersuchung von Plasmocytomfällen zu besprechen.

So war es uns möglich durch die i. e. Untersuchung des Serums einer Patientin, bei der auf Grund des klinischen Befundes sowie der histologischen Untersuchung des Sternalpunktes der Verdacht auf das Vorliegen eines Plasmocytoms gelenkt worden war, im γ_1 -Bereich eine für Myelom charakteristische Veränderung nachzuweisen, obwohl bei der Papierelektrophorese ein vollkommen normales Serum-eiweißbild vorgelegen hatte. Ein ähnlicher Befund mit normalem Elektrophorese-Diagramm wurde von Scheiffarth und Mitarb. beschrieben (51). Während sich im allgemeinen bei Plasmocytomen auch die Paraproteinfraction als zwar atypische, jedoch in sich einheitliche Eiweißpräzipitatlinie in der I. E. darstellt, ließen sich bei einem γ - und einem γ_2 -Plasmocytom auffällige, stets reproduzierbare Uneinheitlichkeiten der Präzipitationslinien feststellen.

Am Ende der pathologischen Eiweißpräzipitationslinie zeigten sich deutliche Aufsplitterungen der Myelomfraktion, die wohl als Hinweis auf eine nicht einheitliche Zusammensetzung der Paraproteinfractionen gewertet werden müssen. Ähnliche i. e. Befunde sind u. W. bisher bei Plasmocytomen noch nicht beschrieben.

Schließlich soll über zwei weitere Krankheitsfälle berichtet werden, bei denen in der Elektrophorese eine starke, paraproteinartige, d. h. schmalbasige γ -Globulinvermehrung und durch die i. e. Serumeiweißuntersuchung ein für Plasmocytom typischer und charakteristischer Befund erhoben werden konnte. In beiden Fällen

ließ sich aber auch bei eingehendster klinischer Untersuchung und bei der Obduktion kein Anhalt für das Vorliegen einer Plasmocytomerkrankung finden:

Pat. Josef Wi., geb. 19.3.1913

Bei diesem Pat. begannen im Januar 1956 Beschwerden, die als rheumatisch angesehen wurden. Es trat eine rasch einsetzende Verschlechterung auf. Butazolidin, Salizylate und Decortin blieben ohne Erfolg. Die BSG betrug damals 32/59, Antistreptolysintiter 40 Einh., im Serum-eiweißbild damals schon homogene γ -Globulinfraction von 32,2 rel%. - Im Jahre 1957 stat. Aufnahme in unserer Klinik, BSG auf 56/77 angestiegen und während der Beobachtung trotz intensiver Therapie mit dem nun subjektiv wirksamen Irgapyrin auf 71/103 ansteigend. Am 11.1.1958 histol. Befund bei Probeexcision aus dem Peronäus-Gebiet: Periarteriitis nodosa. Nach vorübergehender Besserung am 5.2.1959 erneute stationäre Aufnahme in moribundem Zustand, BSG jetzt 130/170, Elektrophorese Kontrolle: Anstieg der auch jetzt völlig homogenen γ -Globulinfraction auf 39,7 rel% bei Gesamteiweiß von 7,55 g%. Ultrazen-trifuge; normale Serumverhältnisse.
Exitus am 11.2.1959

Sektionsbefund +:

Periarteriitis nodosa, nachweisbar besonders in Niere, Herz und Leber. Knochenmark: Regenerationsmark. reaktive Retikulumzellproliferation.

Pat. Franz Wö., geb. 27.3.1889

Die Erkrankung begann 1950 mit heftigen Kreuzschmerzen. Es wurde ein erhöhter Blutdruck und eine Eiweißausscheidung im Urin festgestellt und eine Nephritis angenommen. Nach Abklingen der akuten Krankheitserscheinungen subjektive Beschwerdefreiheit bis März 1958, dann wegen erneuter Kreuzschmerzen, Oedemen an beiden Unterschenkeln. Übelkeit, Erbrechen, Sehstörungen und schließlich auftretendem Ascites Aufnahme in einem auswärtigen Krankenhaus. Dort wurde die Diagnose einer Lebercirrhose laparoskopisch gesichert. Nach Entlassung im August 1958 erneute Verschlechterung und nunmehr stationäre Aufnahme in unserer Klinik. Das Krankheitsbild konnte als chronische Nephritis mit nephrotischem Einschlag bei zusätzlich gesicherter Lebercirrhose geklärt werden. Auffällig dabei war das Vorliegen einer streng homogenen γ -Fraction von 49,3 rel%, die sich auch im Ascites fand. Das Serum-eiweißbild zeigte dabei nicht die Charakteristika jener Dysproteinae-mieform, wie man sie üblicherweise bei nephrotischen Syndrom sieht.

Auch im Urin ließ sich eine streng homogene Fraktion von 36,4 rel% nachweisen, die in ihrer Beweglichkeit genau der homogenen Fraktion des Serums entsprach. Der Gesamteiweißwert des Serums betrug 5,56 g%, die Eiweißausscheidungen im Urin lagen zwischen 3 - 6 ‰ Esbach. Untersuchungen mit der klassischen Bence-Jones-Probe blieben stets negativ. BSG 120/136. Der Pat. verstarb am 28.9.1958 im Coma uraemicum.

Sektionsbefund +:

Chronische intrakapilläre Nephritis mit hochgradig ausgeprägter Nephrose. Kleinknotige atrophische Lebercirrhose.

Die Deutung dieser Befunde, bei denen in beiden Fällen das sonst bei Plasmocytom typische Präzipitationsbild im Bereich der γ -Fraktion gefunden wurde, fällt schwer; für den Fall Wi. ließe sich auf Grund des Nachweises einer reaktiven Reticulumzellproliferation noch eine gewisse Beziehung zu den Ansichten über die Verknüpfung des Eiweißstoffwechsels und insbesondere der Bildung von Paraproteinen mit vermehrtem Vorkommen bestimmter Zellelemente herstellen. Aus dem Sektionsbefund des Falles Wö. findet sich aber keinerlei Anhalt für gleichartige Überlegungen. Zudem ist doch recht auffällig, daß in diesem Falle die sonst in hohem Maße typischen Veränderungen, wie sie einerseits für das nephrotische Syndrom, andererseits für die Cirrhose im Elektrophoresebild zu sehen sind, vermißt werden. Natürlich bleibt für beide Fälle auch noch zu diskutieren, ob hier nicht doch Plasmocytome vorgelegen haben, bei denen das Ausmaß der Veränderungen so gering und lokalisiert geblieben ist, daß diese trotz intensiver klinischer patho-histologischer Untersuchung dem Nachweis entgingen. Im Krankengut des Eiweißlaboratoriums der I. Medizinischen Universitätsklinik München finden sich in den letzten 10 Jahren mehr als 800 Fälle von Paraproteinaemie, bei denen die atypischen Proteinfractionen die Beweglichkeit normaler γ -Globuline aufwiesen. Mit Ausnahme dieser beiden vorher angeführten Fälle konnte dabei für sie alle eine Klärung durch Erkennung als Plasmocytome, M. Waldenstroem oder paraproteinaemische Reticulosen erreicht werden.

Abzugrenzen von diesen typischen Plasmocytombefunden sind i. e. äußerst ähnliche Veränderungen im γ_1 -Globulinbereich, die bedingt sind durch das Vorkom-

⁺ Die Sektionsbefunde der beiden angeführten Krankheitsfälle Wi. und Wö. verdanken wir dem Pathologischen Institut der Universität München (Direktor: Prof. Dr. Büngeler)

nen einer homogenen und konstanten γ_1 -Fraktion im Serum einzelner Patienten. Diese Befunde konnten von den bisher schon bekannten vorübergehend auftretenden oder nicht-homogenen γ_1 -Fraktionen abgegrenzt werden (31).

Bei Elektrophoreseuntersuchungen konnten im gleichen Laboratorium seit 1949 in mehr als 70 Fällen homogene schnellwandernde γ_1 -Fraktionen festgestellt werden, ohne daß eine Erkrankung vorlag, die üblicherweise mit Paraproteinaemie einhergeht. Bei 32 dieser Fälle liegen Kontrolluntersuchungen vor. Dabei wurde dieser Befund mit unterschiedlichem zeitlichen Abstand als konstant erhoben und der Ausschluß einer der bekannten paraproteinaemischen Erkrankungen wurde gesichert. Bei einer Patientin verfolgen wir diesen Befund schon durch sechs Jahre, ohne daß sich der quantitative Anteil der γ_1 -Fraktion im Serum ändert oder das Elektrophoresebild eine Wandlung erfährt. Es handelt sich dabei um Patienten mit den verschiedenartigsten Krankheitsbefunden: Hypertonus, Cholecystitis, Leberschaden, Polyarthritis, mehr oder minder aktiver Tuberkulose, Nierenschädigungen, Malignomen, aber auch um Gesunde, bei denen die Befunde anläßlich von Durchuntersuchungen aus anderen Gründen erhoben wurden.

In der Literatur sind verschiedentlich γ_1 -Fraktionen beschrieben worden (27, 38). Außerdem fanden zahlreiche Untersucher bei chronischen Lebererkrankungen eine Verbreiterung der γ -Globulinfraktion, die die Abgrenzung eines γ_1 -Globulinanteiles in ihrem vorderen Bereich zuließ. Auch wir finden einen derartigen Befund in mehr als 1/3 unserer Fälle von Lebercirrhose.

Bei den hier beschriebenen Fällen handelt es sich über allem Befunde, die eindeutig gegenüber derartigen Phaenomen abgrenzbar sind; es liegen scharf begrenzte, homogene paraproteimartige γ_1 -Fraktionen vor, die sich von den bisher beschriebenen γ_1 -Veränderungen schon im Elektrophorese-Diagramm deutlich unterscheiden.

Bei der Untersuchung finden sich deutliche Abwägung vom normalen γ -Globulinbefund abweichende Präzipitationen. Eine Zunahme der γ_1 M-Fraktion gegen Pferde-Immunserum fehlt. Es handelt sich also dabei nicht um eine Vermehrung des physiologischen Makroglobulins. — Im übrigen auch die Ultrazentrifugenuntersuchung dieser Seren bestätigte. Der Anteil dieser γ_1 -Fraktionen im Serum ist im Vergleich mit Plasmocytomfällen üblicherweise viel niedriger, als das bei diesen sonst der Fall ist. Bei der Mehrzahl der Fälle liegt er zwischen 10 - 20 rel%, bei einigen sogar unter 10 rel%. Hyperproteinaemien im Serum wie beim Plasmocytom wurden nicht gesehen.

Als Ursache für die schnellere elektrophoretische Beweglichkeit dieser paraproteinähnlichen Komponenten im Serum konnte ein gegenüber normalem γ -Globulin deutlich höherer Neuraminsäuregehalt in diesen Fraktionen nach ihrer präparativen

Isolierung wahrscheinlich gemacht werden; Die Neuraminsäure wirkt ladungs-fördernd und trägt bei uronsäurefreien Globulinen den Hauptteil der negativen Ladung. Eine klinisch nachweisbare einheitliche Ursache für dieses " γ_1 -Syndrom" ließ sich bislang noch nicht erkennen. Doch ist die Kenntnis dieser Befunde von wesentlicher Bedeutung, um die Fehldiagnose einer Plasmocytomerkrankung bei diesen elektrophoretisch und i. e. so ähnlichen Serumweißveränderungen zu vermeiden.

Zu den paraproteinaemischen Erkrankungen mit Globulinvermehrungen im Bereich der γ -Globuline ist schließlich auch die Makroglobulinaemie Waldenstroem zu rechnen, für die von B u r t i n und Mitarb. (29) ein charakteristisches und von dem Befund bei symptomatischen Makroglobulinaemien deutlich abgrenzbares i. e. Präzipitationsphaenomen beschrieben wurde. Dieser Befund konnte von anderen Untersuchern (19, 54) bestätigt werden.

Es handelt sich dabei um die Darstellung einer eindrucksvoll und besonders scharf präzipitierenden, atypischen, an ihrem Ende deutlich nach innen abgebo-genen γ M-Linie, die in dieser Charakteristik in der Literatur (54) als "M-Linie" besonders gekennzeichnet ist. Diese "M-Linie" unterscheidet sich durch ihren charakteristischen Verlauf deutlich von der bei symptomatischen Makro-globulinaemien nachweisbaren γ_1 M-Fraktion. Ohne Zweifel läßt die markante Krümmung der M-Linie an ihrem Ende die Annahme als gerechtfertigt erscheinen, daß hier ein Grenzflächenvorgang zum Ausdruck kommt. Ob allerdings da-bei die M-Linie das Präzipitat der bei Morbus Waldenstroem vermehrten parapro-teinartigen Makroglobuline selbst darstellt oder nur Ausdruck einer Vermehrung der physiologischen Makroglobuline ist, die durch einen Verdrängungseffekt einen atypischen Verlauf in ihrer Präzipitatabildung annehmen, ist noch nicht ent-schieden. Wir konnten nämlich in Übereinstimmung mit den i. e. Untersuchungen von K o h n (55) bei nachfolgender Färbung unserer I. E. feststellen, daß sich bei Morbus Waldenstroem-Seren ein im Agar-Gel nicht diffundierender und präzipi-tierender Eiweißkörperkomplex direkt über der M-Linie nachweisen läßt, wodurch die M-Linie wohl ihren charakteristischen Verlauf gewinnt. Ob dieser Eiweißkör-perkomplex identisch ist mit den pathologischen Makroglobulinen bei Morbus Waldenstroem, läßt sich noch nicht aussagen.

Im zur Verfügung stehenden Krankengut finden sich 26 Fälle von Morbus Waldenstroem, die z. T. für unsere i. e. Untersuchungen zur Verfügung standen. Bei 8 Fällen wurde die Diagnose zuerst durch den klinischen Befund und die Ultrazen-trifugenuntersuchung gestellt, bevor wir die i. e. Untersuchung durchführten und den bestätigenden Befund auch dabei erheben konnten. In 11 Fällen lag zuerst das Ergebnis der I. E. vor, worauf die Bestätigung durch die Ultrazentrifugen-

untersuchung erfolgte. Von den verbleibenden Fällen wurden 4 zunächst auf Grund des Elektrophoresebefundes als Plasmocytome aufgefaßt; nach einem positiven i. e. Befund wurde die Ultrazentrifugenuntersuchung veranlaßt, die die Bestätigung erbrachte. In vier dieser Fälle lag zugleich mit dem i. e. Befund auch eine Glykoproteinbestimmung der präparativ isolierten Paraproteinfraktion vor, die durch ihr Ergebnis gleichfalls den Hinweis auf einen Morbus Waldenstroem ergeben hatte.

Außer den genannten 26 Fällen mit typischer Makroglobulinaemie Waldenstroem verfügen wir noch über zwei seltene Fälle eines Plasmocytoms mit Makroglobulinaemie; dieser Befund ist ebenfalls durch Ultrazentrifugenuntersuchung gesichert. In diesem Fall konnten wir keine typische M-Linie erhalten. Es ist wesentlich, darauf hinzuweisen, daß der für die Diagnose einer Makroglobulinaemie Waldenstroem kennzeichnende Befund nur bei der Untersuchung gegen Antihumanserum vom Pferd, nicht aber gegen Antihumanserum vom Kaninchen gewonnen wurde. Auf Grund verschiedener Mitteilungen über i. e. Untersuchungen bei Morbus Waldenstroem (54 u. a.) ist bekannt, daß nur bestimmte - in Vorversuchen auszutestende - spezifische Immunsereen, insbesondere vom Pferd, zum Nachweis der M-Linie bei Morbus Waldenstroem geeignet sind. Die zum Teil widersprechenden Ergebnisse über i. e. Untersuchungen dieses Krankheitsbildes, die in der Literatur enthalten sind, sind u. E. im wesentlichen darauf zurückzuführen, daß diese Tatsache nicht genügend berücksichtigt wurde. Mit dem von uns verwandten Antihumanserum vom Pferd gelang der Nachweis der M-Linie bei Fällen von Morbus Waldenstroem regelmäßig mit Sicherheit.

Von unseren Fällen wies das Makroglobulin nur dreimal die elektrophoretische Beweglichkeit eines γ -Globulins, sonst stets eine β -Beweglichkeit auf. In diesem Zusammenhang sei auf die dabei zutage tretende Unterschiedlichkeit zum papierelektrophoretischen Befund der gleichen Seren hingewiesen, die sämtlich γ -Beweglichkeit, einmal sogar γ_2 -Beweglichkeit gezeigt hatten; Dieser Unterschied ist wohl aus der Molekülstruktur der Komponente und den Versuchsvoraussetzungen bei der Papierelektrophorese zu erklären.

Auf Grund der charakteristischen Befunde sowie der unterschiedlichen Reaktionsempfindlichkeit der Paraproteine gegenüber spezifischen Immunsereen vom Kaninchen oder Pferd bietet die i. e. Serumeiweißuntersuchung insbesondere zur diff. - diagnostischen Abgrenzung der Plasmocytome von Makroglobulinaemien Waldenstroem wertvolle Hinweise, die oft erst zur Sicherung der Diagnose führen.

Zusammenfassung:

Nach einer allgemeinen Einleitung über die neueren Methoden der Serumeiweißuntersuchung für die klinische Diagnostik sowie Hinweisen auf die Entwicklung der I.E., ihre Bedeutung und ihre Grenzen, wird die für unsere eigenen i.e. Untersuchungen verwandte Technik kurz beschrieben. Weitere Vorbemerkungen gelten den verwendeten Antiseren sowie dem für diese Untersuchung ausgewählten Krankengut.

Nach der Beschreibung des Liniensystems einer normalen I.E. wird auf die möglichen quantitativen und qualitativen Abweichungen von der Norm eingegangen. An Hand eigener Untersuchungsbefunde werden die path. Veränderungen im Bereich der Albumine sowie der α - und β -Globuline beschrieben.

Ein besonderes Kapitel befaßt sich mit den klinisch so wichtigen Veränderungen innerhalb der γ -Globuline, wobei auf Dysproteinaemien verschiedener Genese, auf die Defektdysproteinaemien und schließlich die Paraproteinaemien eingegangen wird. Die Kriterien für eine differential-diagnostische Abgrenzung dysproteinämischer γ -Globulinvermehrungen von solchen bei Paraproteinaemien werden eingehend dargestellt. Innerhalb der Paraproteinaemien lassen sich die verschiedenen Plasmocytomtypen deutlich gegen die Serumeiweißveränderungen bei Morbus Waldenstroem abgrenzen.

In diesem Zusammenhang kann auch der i.e. Befund von " α_2 "-Plasmocytomen sowie das Auftreten einer homogenen, paraproteinähnlichen γ_1 -Fraktion beschrieben werden.

Die Ergebnisse i.e. Untersuchungsbefunde wurden unter dem Gesichtspunkt einer gezielten Auswahl von Patienten, bei denen eine i.e. Serumeiweißuntersuchung wesentliche differential-diagnostische Hinweise erwarten läßt, zusammengestellt.

Literatur-Hinweise:

1. Tiselius A.: Diss. Upsala 1930 - Nova acta Reg. Soc. Sci.
Upsal. 4 , 5 (1930)
2. Grassmann W. u. K. Hannig: Naturwiss. 37 , 496 (1950)
3. Durrum E. L.: J. Am. Chem. Soc. 72 , 1943 (1950)
4. Turba F. u. H. J. Enenkel: Naturwiss. 37 , 93 (1950)
5. Oudin J.: C. R. Acad. Sci. , Paris 222 , 115 (1946)
228 , 1890 (1949)
Methods med. Res. 5 , 335 (1952)
6. Ouchterlony Ö.: Acta path. microbiol. scand. 26 , 507 , 516 (1949)
Ark. Kemi 26 B , 1 , 43 , 55 (1949)
7. Ouchterlony Ö. u. Mitarb.: Acta med. scand. 138 , 76 (1950)
8. Grabar P. u. C. Williams: Biochim. biophys. Acta 10 , 193 (1953)
17 , 67 (1955)
9. Grabar P.: Bull. Soc. Chim. Biol. 36 , 65 (1954)
10. Scheidegger J.: Int. Arch. Allergy 7 , 103 (1955)
Sem. Hôp. , Paris 32 , 2119 (1956)
11. Kohn J.: Clin. Chim. Acta 3 , 450 (1958)
12. Grabar P.: Zbl. Bakter. 164 , 15 (1955)
13. Wunderly Ch.: Experientia 13 , 421 (1957)
Dtsch. Med. Wschr. 83 , 407 , 419 , 425 (1958)
14. Scheiffarth F. , Götz H. u. W. Frenger: Ärztl. Wschr. 1956 , 573
15. Schwick G.: Laborat. Bl. , Marburg/L. , 8 , 11 (1958)
16. Uriel J. u. P. Grabar: Ann. Inst. Pasteur 90 , 427 (1956)
17. Uriel J. , Grabar P. u. Ch. Wunderly: Chlin. Chim. Acta 2 , 35 (1957)
18. Uriel J. , Götz H. u. P. Grabar: Schweiz. Med. Wschr. 86 ,
Beih. zu Nr. 14 (1957)
19. Schultze H. E. u. G. Schwick: Behring-Werk-Mitt. 33 , 11 (1957)
20. Scheiffarth F. , Frenger W. u. H. Götz: Klin. Wschr. 36 , 367 (1958)

21. Pillemer L. , Blum L. , Lepow J.H. , Ross O.A. , Todd E.W. u. A.C. Waedlaw: Science 120 , 279 (1954)
22. Wood H.F. , McCarthy M. u. R. Slater: J. Exper. Med. 100 , 71 (1954)
23. Hess E.V. u. R.L. Markham: Brit. Med. J. 1956 , 418
24. Cleve H. u. F. Hartmann: Klin. Wschr. 35 , 334 (1957)
25. Scheiffarth F. , Götz H. u. H. Schnabelmaier: Z. Rheum. Forsch. 17 , 81 (1958)
26. Knedel M.: Blut 3 , 129 (1957)
27. Cleve H. , Hartmann F. u. R. Ritter: Dtsch. Arch. klin. Med. 204 , 393 (1957)
28. Bargob I. , Cleve H. u. F. Hartmann: Dtsch. Arch. klin. Med. 204 , 708 (1957)
29. Burtin P. , Hartmann L. , Heremans J. , Scheidegger J.J. , Westendorp-Boerma F. , Wieme R. , Wunderly Ch. , Fauvert R. u. P. Grabar: Rev. Franc. d'Etud. Clin. Biol. 2 , 161 (1957)
30. Waldenstroem J.: Ergeb. inn. Med. Kindhklde. 9 , 586 (1958)
31. Knedel M. u. K. Neikes: in Vorbereitung
32. Cleve H. u. F. Hartmann: Verhdlg. Dtsch. Ges. inn. Med. 63 , 637 (1957)
33. Hartmann F.: Verhdlg. Dtsch. Ges. inn. Med. 63 , 213 (1957)
34. Hartmann L. , Burtin P. , Grabar P. u. F. Fauvert: C.r. Acad. Sci. 243 , 1937 (1956)
35. Scheiffarth F. u. H. Götz: Ärztl. Wschr.
36. Martin E. u. J.J. Scheidegger: Schweiz. Med. Wschr. 87 , 439 (1957)
37. Müller-Eberhard H.J. , Kunkel H.G. u. E.C. Franklin: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 93 , 146 (1956)
Franklin E.C. u. H.G. Kunkel: J. Immunol. 78 , 11 (1957)
38. Franklin E.C. , Holman H.R. , Müller-Eberhard H.J. u. H.G. Kunkel: J. Exper. Med. 105 , 425 (1957)

39. Jahnke K. u. W. Scholtan: Verhdlg. Dtsch. Ges. inn. Med. 62 , 312
(1955)
40. Bruton O.C.: Pediatrics 9 , 722 (1952)
41. Ott H.: Medizinische 1958 , 1242
42. Barandum S., Büchler H. u. A. Hässig: Schweiz. Med. Wschr. 86 .
33 (1956)
43. Janeway Ch.A., Apt L. u. D. Gitlin: Trans. Ass. Am. Physic. 66 ,
200 (1953)
44. Moncke C.: Schweiz. Med. Wschr. 84 , 1033 (1954)
45. Sanford J.P., Favour C.B. u. M.S. Tribeman: New Engl. J. Med.
250 , 1027 (1954)
46. Gitlin D. u. Ch.A. Janeway: Progress in Hematology, Grune u.
Straton 1956 , 318
47. Good R.A. u. S.J. Zak: Pediatrics 18 , 109 (1956)
48. Riva G. u. S. Barandum: Minerva med. 48 , 40 (1957)
49. Giedion A. u. J.J. Scheidegger: Helv. Pediatr. Acta 12 , 241 (1957)
50. Riva G., Barandum S., Cottier H. u. A. Hässig: Schweiz. Med. Wschr.
88 , 1025 (1958)
51. Scheiffarth F., Götz H. u. K. Soergel: Klin. Wschr. 36 82 (1958)
52. Slater R.F., Ward S.M. u. H.G. Kunkel: J. Exper. Med. 101 , 85
(1955)
53. Korngold L. u. R. Lipari: Cancer 9 , 183, 193, 262 (1956)
54. Cleve H. u. G. Schwick: Z. Nat. Forsch. 12 b , 375 (1957)
55. Kohn J.: persönl. Mitteilung

Lebenslauf

=====

Am 19. Juli 1936 wurde ich, Gabriele Maria LEFFERS, in Bielefeld als Tochter des Kaufmanns Wilhelm Leffers und der Marianne Leffers, geb. Schweers, geboren.

Vom Herbst 1942 bis Ostern 1946 besuchte ich die Grundschule in Bielefeld und Osnabrück. Danach besuchte ich 9 Jahre lang die Marienschule in Bielefeld-Schildesche, ein neusprachliches Mädchengymnasium der Breslauer Ursulinen, wo ich im Februar 1955 das Abitur ablegte.

Nach einer 7-monatigen Zeit als Haustochter in einem Privathotel am Bodensee und nach einem 2-trimestrigen Studium der englischen Sprache in Oxford begann ich das Medizinstudium im Sommersemester 1956 an der Universität in Tübingen. Nach 5 Semestern legte ich dort das Physikum ab und studierte während der klinischen Semester mit Ausnahme eines Semesters in Genf an der Universität in München.

Am 1. Juni 1962 bestand ich mein Staatsexamen mit der Note "gut".

Während meiner Medizinalassistentenzeit war ich 4 Monate in der I. Universitäts-Frauenklinik in München, 7 Monate in der Chirurgischen Abteilung des Nymphenburger Krankenhauses des III. Ordens tätig und arbeite seit dem 1. Oktober 1963 an der II. Medizinischen Klinik der Universität München.

